Requested Patent:

WO9408969A1

Title:

Abstracted Patent:

DE4234885:

Publication Date:

1994-04-21;

Inventor(s):

NEUNHOEFFER HANS PROF DR (DE); GERSTUNG STEFAN (DE); CLAUSEN THOMAS DR (DE); BALZER WOLFGANG DR (DE) ;

Applicant(s):

WELLA AG (DE);

Application Number:

DE19924234885 19921016;

Priority Number(s):

DE19924234885 19921016;

IPC Classification:

C07D231/38; A61K7/13; D06P1/32; D06P3/08;

Equivalents:

BR9305675, EP0618902 (WO9408969), ES2060574T, JP7502542T;

ABSTRACT:

The present invention relates to a process for producing 4,5-diamino pyrazole derivatives of general formula (I) in which R1 and R2 are mutually independently hydrogen, a C1 to C6 alkyl residue or a C2 to C4 hydroxy alkyl residue, which may be used as colorant pre-products, e.g. for hair colorants, and novel pyrzole derivatives. The use of the process of the invention makes it possible to obtain 4,5-diamino pyrazole derivatives of general formula (I) without isomers and with good yields.

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

C07D 231/16, 231/38 A61K 7/13

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 94/08969

A1 (43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

28. April 1994 (28.04.94)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP93/02644

(22) Internationales Anmeldedatum:

29. September 1993 (29.09.93)

(30) Prioritätsdaten:

P 42 34 885.4

16. Oktober 1992 (16.10.92) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): WELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NEUNHOEFFER, Hans [DE/DE]; Auf dem Sand I, D-64367 Mühltal (DE). GERSTUNG, Stefan [DE/DE]; Schäferweg 27, D-64354 Reinheim (DE). CLAUSEN, Thomas [DE/DE]; Ernst-Pasqué-Strasse 35 A, D-64665 Alsbach (DE). BALZER, Wolfgang, R. [DE/DE]; Im Kiesling 12, D-64665 Alsbach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: WELLA AKTIENGESELL-SCHAFT; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: BR, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 4,5-DIAMINO PYRAZOLE DERIVATIVES, THEIR USE FOR COLOURING HAIR AND NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4,5-DIAMINOPYRAZOL-DERIVATEN DEREN VERWEN-DUNG ZUM FÄRBEN VON HAAREN SOWIE NEUE PYRAZOL-DERIVATE

(57) Abstract

The present invention relates to a process for producing 4,5-diamino pyrazole derivatives of general formula (I) in which R₁ and R₂ are mutually independently hydrogen, a C₁ to C₆ alkyl residue or a C₂ to C₄ hydroxy alkyl residue, which may be used as colorant pre-products, e.g. for hair colorants, and novel pyrzole derivatives. The use of the process of the invention makes it possible to obtain 4,5-diamino pyrazole derivatives of general formula (I) without isomers and with good yields.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I) in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, einen C₁- bis C₆-Alkylrest oder einen C₂- bis C4-Hydroxyalkylrest bedeuten, die als Farbstoffvorstufen, zum Beispiel für Haarfarbstoffe, verwendet werden können sowie neue Pyrazol-Derivate. Durch Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können 4,5-Diaminopyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) isomerenrein und in guten Ausbeuten erhalten werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

ΑT	Österreich	Fi	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	CN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neusceland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien .	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CC .	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	ΚZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LK.	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
ČS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TC	Togo
čz	Tschechischen Republik	MC	Monaço	UA	Ukraine
DB	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Lisbekistan
es Es	Spanien .	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten, deren Verwendung zum Färben von Haaren sowie neue Pyrazol-Derivate

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I)

$$NH_{2}$$

$$NHR_{2}$$

$$R_{1}$$

$$NHR_{2}$$

$$(1)$$

in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, einen C₁- bis C₆-Alkylrest oder einen C₂- bis C₄-Hydroxyalkylrest bedeuten, sowie neue Pyrazol-Derivate, unter anderem 4,5-Diaminopyrazol-Derivate, die als Farbstoffvorstufen, zum Beispiel für Haarfarbstoffe, verwendet werden können.

Es sind in der Literatur bereits mehrere Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der Formel (I) bekannt. Diese Verfahren sind jedoch in vielerlei Hinsicht unbefriedigend.

So wird beispielsweise nach H. Dorn et al., Chem. Ber. 98, S. 3368 (1965), ausgehend von Ethoxymethylen-cyanessigsäureethylester und Methylhydrazin die 5-Amino-1-methylpyrazol-4-carbonsäure erhalten, aus der durch

Decarboxylierung, in einer Gesamtausbeute von 40 Prozent, das 5-Amino-1-methylpyrazol entsteht.

In der DE-OS 2 141 700 ist ein Einstufenverfahren beschrieben, nach dem aus N,N-Dimethylaminoacrylnitril und Methylhydrazin das 5-Amino-1-methylpyrazol in einer Ausbeute von 71 Prozent erhalten werden kann.

Nach M.A. Khan et al., Can. J. Chem. 49, S. 3566 (1971), läßt sich das nach den beschriebenen Verfahren erhaltene 5-Amino-1-methylpyrazol mit einer Ausbeute von 23 Prozent zum 5-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol umsetzen. Katalytische Reduktion dieses Produktes liefert nach V.P. Perevalov et al., Khim. Geterotsicl. Soedin. 8, S. 1090 (1985), 1-Methyl-4,5-diaminopyrazol-dihydrochlorid in einer Ausbeute von ca. 79 Prozent. Die Gesamtausbeute über die genannten Stufen beträgt 7 bis 13 Prozent.

Gesamtausbeuten von bis zu 46 Prozent werden erhalten, wenn man das 5-Amino-1-methylpyrazol nach H. Dorn et al., Liebigs Ann. Chem. 717, S. 118 (1968), mit Isoamylnitrit zum 5-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol umsetzt und mit Zinn(II)chlorid zum 4,5-Diamino-1-methylpyrazol reduziert.

Aus der DE-OS 38 43 892 ist ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diamino-1-methylpyrazol bekannt, in dem 2-Chloracrylnitril mit Hydrazin (G. Ege, Angew. Chem, 86, S. 237 (1974)) cyclisiert wird. Nach Acetylierung der Aminogruppe, Nitrierung und Abspaltung der Schutzgruppe erhält man die tautomeren Verbindungen 3-Amino-4-nitropyrazol und 5-Amino-4-nitropyrazol in einer Gesamtausbeute von ca. 41 Prozent. Alkyliert man das Tautomerengemisch mit Dimethylsulfat, so erhält man in 70 prozentiger Ausbeute ein Isomerengemisch, das sich chromatographisch in die isomeren Verbindungen 5-Amino-1-me-

thyl-4-nitropyrazol (25 Prozent) und 3-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol (45 Prozent) auftrennen läßt. Durch Reduktion können die entsprechenden Diamino-Verbindungen erhalten werden. Die Gesamtausbeute von 1-Methyl-4,5-diaminopyrazol beträgt weniger als 10 Prozent.

Aus der DE-OS 3 432 983 ist ein Verfahren zur Herstellung von 5-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol bekannt. Ausgehend von 5-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)pyrazol-4-carbonsäure wird die Verbindung durch Decarboxylierung, anschließender Nitrosierung und Hydrierung, in einer Ausbeute von 59 Prozent erhalten.

Neben den zum Teil geringen Ausbeuten haben die beschriebenen Verfahren weitere Nachteile. So sind viele Ausgangsverbindungen, wie zum Beispiel Ethoxymethylcyanessigsäureethylester oder N.N-Dimethylaminoacrylnitril, nicht käuflich erhältlich oder nur durch zum Teil aufwendige Synthesen herstellbar. Darüberhinaus werden Hydrazinderivate als giftig und zum Teil krebserregend eingestuft.

Die Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten, die am Stickstoffatom der Aminogruppe in 5-Position substituiert sind, ist nicht beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zur isomerenreinen Herstellung von unterschiedlich substituierten 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nunmehr gefunden, daß sich die gestellte Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I)

1

in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest oder einen C_2 - bis C_4 -Hydro-xyalkylrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man

(A) 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol mit einem C₁- bis C₆-Alkyl-, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylhalogenid oder einem C₁- bis C₆-Alkyl, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl-oder Benzylsulfat zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$$\begin{array}{c|c}
Br & NO_2 \\
N & Br \\
R_3
\end{array}$$

in der R3 einen C1- bis C6-Alkylrest, einen C2- bis C4-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeutet, umsetzt,

(B) die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit C₁bis C₆-Alkyl-, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylamin zu Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

Br
$$NO_2$$
 NHR_4 (III),

in der R3 und R4 unabhängig voneinander einen C_1 -bis C_6 -Alkylrest, einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeuten, in 5-Position substituiert und sodann

(C) die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch katalytische Hydrierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) reduziert,

hervorragend lösen läßt. Das vorstehend aufgeführte Verfahren ist daher ein Gegenstand der Erfindung.

Das allgemeine Reaktionsschema ist nachstehend angegeben.

Als Ausgangsverbindung für die Synthese von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten (I) dient das bekannte 3,5-Dibrom-4nitropyrazol (IV), welches auf folgende Weise dargestellt werden kann:

Nach R. Hüttel et al., Chem. Ber. 88, S. 1577 (1955), erhält man durch Nitrierung von Pyrazol mit einem Schwefelsäure-Salpetersäure-Gemisch das 4-Nitropyrazol, das nach H.J. Klebe et al., Synthesis 1973, S. 294 unter milderen Bedingungen durch Nitrierung von Pyrazol zum N-Nitropyrazol und anschließender Umlagerung, mit Hilfe von Schwefelsäure (R. Hüttel et al., Chem. Ber. 88, S. 1586 (1955)), erhalten werden kann. Anschließende Bromierung nach J.P.H. Juffermanns et al., J. Org. Chem. 51, S. 4656 (1986), liefert das 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol (IV).

WO 94108969

```
Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird zunächst das
         bis C6-Alkyl nimerhalformamid (name) unrechang mit C1-
                          pls C6-ALKYL-1 C2- pls C4-nyuroxyaLKYL- oder benzylnal (Verfahren I) oder geniden in Dimethylformamid (DMF) (verfahren I)
                                    geniden in pimetnyirormamia (pmr) (vertanren 1) oder c2-hydrodis c4-hydrodis c
                                             ourch oder Benzylsulfat und Lauge (Verfahren II) in xyalkyl-oder 3.1....
                                                                     Nach Verfahren I wird zu einer vorlage von Natriumhydrid
                                                                                 Nach vertahren i wird zu einer vorlage von Natriumhydrid eine Rühren bei Raumtemperatur, eine in absolutem DMF, von 3 k-nikrom-A-nikronveren
                                                                                       in absolutem DMF, unter kunren pel kaumtemperatur, gelöst absolutem DMF, von 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol, gelöst aguimolare Menge von 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol, gelöst aguimolare
                                                                                                  aquimolare menge von 313-uldrom-4-nitropyrazoli gelost
in absolutem DMF:
                                                          1-Position alkyliert.
                                                                                                          In absolutem uper elnem selvraum von elner tropft
augetropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung
                                                                                                                  zugetropit. Nach Beendigung der Gasentwicklung tropit
man eine äquimolare Menge
                                                                                                                                     CA-Hydroxyalkyl- oder Henzylnalogenid, bevorzugt das

CA-Hydroxyalkyl- oder gelöst in DNF, zu und erhitzt das

-chlorid oder bromid, grunden lang auf an og

-chlorid oder drei grunden lang auf an og

-chlorid oder drei grunden lang auf an og
                                                                                                                             man eine aguimolare menye ol pie obakkyl oder Benzylhalogenid, bevorzugt

C4-Hydroxyalkyl oder aciactic oven constants
                                                                                                                                                      ReakLionsgemisch das Lösungmittel im Vakuum abdestil-
                                                                                                                                        -universal view drei Stunden lang auf 80°C.

Reaktionsgemisch drei Tkannamitten im vernamitten i
                                                                                                                                                                Anschliebeng wird das westand aus Methylenchlorid umkristal-
liert und der Rückstand aus Methylenchlorid unkristal-
                                                                                                                                                                                         Nach Verfahren II wird das 3,5-Dibron-4-nitropyrazol in
                                                                                                                                                                                                  Nach verlahren LL wird das 31,3-uldrom-4-hltropyrazol in warnen verlahren bis fünffachen molaren Menne wäßriger Lauge!
                                                                                                                                                                                                            wäßriger Lauge vorzugswelse zwei- bis fünffachen molaren pen gelöst und mit einer zwei- bis fünffachen wir ver gelöst und mit einer zwei- bis gelöst und mi
                                                                                                                                                                                                                     gelöst und mit einer zwei- bis tünttachen molaren Menge

gelöst und mit einer c2- bis C4-Hydroxyalkyl- oder men is

an C1-bis C6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren iänt men in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftinem piihren in

an C1-bis c6-Alkyl- unter vräftine
                                                                                                                                                                                                                               an ci-Dis co-Alkyl- unter kräftigem Rühren zilt-int zylsulfat versetzt.
                                                                                                                                                                                                                                      Zylsulfat versetzt. unter krartigem kunren filtriert an-
stunden lang bei Raumtemperatur reagieren, "äscht mit
Stunden lang bei ausgastallene produkt ah "äscht mit
                                                                                                                                                                              lisiert.
                                                                                                                                                                                                                                                Stunden lang pel waumtemperatur reagleren, riltrierr mit produkt ab, wascht mit schließend das ausgefallene produkt ab, wascht und schließend das ausgefallene produkt ab, wasch und schließend das ausgefallene produkt ab, wasch
                                                                                                                                                                                                                                                        schlenend das ausgerallene Produkt ab, wascht mit und waschlösung ph-neutral reagiert und waschlösung ph-neutral reagiert und
                                                                                                                                                                                                                                                                                  Nach beiden Verfahren erhält man isomerenreine N-substi-
                                                                                                                                                                                                                                                                                            Nach Delden Verranzen ernalt man isomerenreine N-sur
tuierte 3,5-Dibron-4-nitropyrazole der allgemeinen
                                                                                                                                                                                                                                                                       trocknet in Vakuum.
                                                                                                                                                                                                                                                                                                        Formel (II) in guten Ausbeuten.
```

In einem anschließenden Schritt erhitzt man die N-substituierten 3,5-Dibrom-4-nitropyrazole der allgemeinen Formel (II) in einer wäßrigen, alkoholischen oder wäßrig-alkoholischen Lösung von C1- bis C6-Alkyl-, C2-bis C4-Hydroxyalkyl- oder Benzylamin oder in dem entsprechenden Amin selbst, als Lösungsmittel, auf eine Temperatur von 60 bis 80 °C. Als Alkohole werden bevorzugt Methanol und/oder Ethanol verwendet. Nach einer Reaktionszeit von 1 bis 20 Stunden, gießt man das abgekühlte Reaktionsgemisch auf 20 bis 150 ml Wasser und filtriert das abgeschiedene Produkt ab. Anschließend wäscht man mit Wasser (10 bis 20 ml) und trocknet im Vakuum. Man erhält isomerenreine 5-Amino-3-brom-4-nitropyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (III) in guten Ausbeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) werden anschließend, unter Verwendung eines Palladium-Aktivkohle-Katalysators mit einem Palladiumanteil von 10 Gewichtsprozent, mit Wasserstoff hydriert. Erfindungsgemäß stehen dazu zwei Verfahren zur Verfügung. Nach Verfahren (1) wird der alkoholischen, bevorzugt ethanolischen, Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) zwei Spatelspitzen, ca. 100 mg, des Katalysators zugefügt und der Ansatz in einen Autoklaven überführt. Bei 50 bar Wasserstoffatmosphäre wird bei Raumtemperatur 1 bis 6 Stunden lang, bevorzugt 2 bis 4 Stunden, gerührt. Anschließend wird der Katalysator über einen Glasfiltertiegel abfiltriert und das Produkt, mit einer zur eingesetzten Pyrazolverbindung äquimolaren Menge Schwefelsäure oder zweifachmolaren Menge Salzsäure als Salz ausgefällt. Nach Verfahren (2) werden der wäßrigen Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) 2 Spatelspitzen des vorstehend beschriebenen Katalysators und eine zur Ausgangsverbindung äquimolare Menge Schwefelsäure zugegeben und der Ansatz in einem Hydrierkolben

bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatomospäre (Normaldruck geschüttelt. Sobald die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktionsmischung keinen Hinweis mehr auf noch vorliegendes Edukt gibt, wird über das Reaktionsgemisch einen Glasfiltertiegel abfiltriert, das Filtrat eingeengt und das Produkt durch Zugabe von Ethanol auskristallisiert.

Man erhält nach beiden Verfahren isomerenreine 4,5-Diaminopyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) in guten Ausbeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R_1 Wasserstoff bedeutet, liegen als Tautomere vor. Die Positionen 3 und 5 im Pyrazolring sind nicht unterscheidbar.

Bei der Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (III), in der R3 einen Benzylrest oder R4 einen Benzyl- oder tert-Butylrest bedeuten, werden die N-Benzyl- und N-tert-Butylreste reduktiv abgespalten, so daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhält, in der R1 bzw. R2 Wasserstoff statt Benzyl oder tert-Butyl bedeutet.

Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung sind ferner neue 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (II)

$$\begin{array}{c|c}
Br & NO_2 \\
N & Br \\
R_3 &
\end{array}$$

in der R3 einen C1- bis C6-Alkylrest, einen C2- bis C4-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeutet. Beispiele für Verbindungen der Formel (II) sind 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol, 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol, 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol, 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol und 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol.

Ein weiterer Erfindungsgegenstand sind 3-Brom-5-amino-4-nitropyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (III)

in der R3 und R4 unabhängig voneinander einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest, C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeuten.

Beispiele für Verbindungen der Formel (III) sind

3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-nitropyrazol,
3-Brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methyl-4-nitropyrazol,
3-Brom-5-tertiärbutylamino-1-methyl-4-nitropyrazol,
5-Benzylamino-3-brom-1-methyl-4-nitropyrazol,
5-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitropyrazol,
5-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-nitropyrazol,
3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol,

3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylamino-4-nitropyrazol,
5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol
1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitropyrazol,
1-Benzyl-3-brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol,
1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol
und 1-Benzyl-5-benzylamino-3-brom-4-nitropyrazol zu nennen sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner neue 4,5-Diaminopyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (V)

in der R_a und R_b Wasserstoff, einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest oder einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest bedeuten, mit der Maßgabe, daß, wenn R_b Wasserstoff ist, R_a nicht Wasserstoff, Methyl oder 2-Hydroxyethyl ist.

Als Beispiele für Verbindungen der Formel (I) werden

4-Amino-1-methyl-5-methylaminopyrazol,

4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methylpyrazol,

4,5-Diamino-1-ethylpyrazol,

4,5-Diamino-1-isopropylpyrazol,

4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-pyrazol,

- 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylaminopyrazol,
- 4-Amino-(3)5-methylaminopyrazol,
- 4-Amino-(3)5-ethylaminopyrazol und
- 4-Amino-(3)5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol,

genannt.

Die Verbindungen der Formel (V) können als Farbstoffvorstufen in Oxidationshaarfärbemitteln zur Färbung von Haaren verwendet werden (siehe Verwendungsbeispiel).

Beispiele

- A) Herstellung von N-substituierten 3,5-Dibrom-4-nitropyrazolen der allgemeinen Formel (II)
 - a) Allgemeine Vorschrift, Verfahren I:

Zu 1,75 g (70 mmol) Natriumhydrid in 150 ml absolutem DMF (Dimethylformamid) tropft man über einen Zeitraum von 1 Stunde 19,0 g (70 mmol) 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol, gelöst in 90 ml absolutem DMF, zu. Nach Beendigung der Gasentwicklung werden 70 mmol C₁ bis C₆-Alkyl-, C₂ bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylhalogenid in 30 ml DMF zugetropft und 3 Stunden lang auf 80 °C erhitzt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus Methylenchlorid um.

b) Allgemeine Vorschrift, Verfahren II:

Zu einer Lösung von 5 g (18,5 mmol) 3,5-Dibrom-4nitropyrazol in 50 ml 2N Natronlauge gibt man
92,5 mmol C₁ bis C₆-Alkyl-, C₂ bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylsulfat, läßt 15 Stunden lang
bei Raumtemperatur kräftig rühren und filtriert
schließlich das ausgefallene Produkt ab, wäscht
mit Wasser bis die Waschlösung pH-neutral
reagiert und trocknet im Vakuum.

Herstellungsbeispiel 1: 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol

Nach Verfahren II erhält man, unter Verwendung von Methylsulfat, 5,06 g (96 Prozent der Theorie) 3,5-Di-

brom-1-methyl-4-nitropyrazol in Form weißer Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 154 °C.

1H-NMR (60 MHz, DMSO-d6): = 3,90 ppm (s; $3H;-CH_3$).

Für diese und alle folgenden ¹H-NMR-Spektren gilt: Die Angaben der chemischen Verschiebung erfolgt in delta (ppm), die der Kopplungskonstanten (J) erfolgt in Hertz. Standard: Tetramethylsilan s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, Ph = Phenyl, Ring-H = Proton am Pyrazol-

 $MS (70eV):m/e=287 (M^+).$

ring

Herstellungsbeispiel 2: 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol

Nach Verfahren II erhält man, unter Verwendung von Ethylsulfat, 3,59 g (65 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol in Form weißer Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 119 bis 121 °C.

1H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆): = 4,26 (q; J=7,0 Hz; 2H; $-CH_2$ -CH₃) und 1,36 ppm (t; J=7,0 Hz; 3H;-CH₂-CH₃). MS (70eV):m/e=297 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 3: 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol

Nach Verfahren I erhält man, unter Verwendung von 2-Brompropan, 13,14 g (60 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol in Form braungelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 72 bis 73 °C. 1_{H-NMR} (60 MHz, DMSO-d6): = 4,84 (dq; J=6,5 Hz; 1H; CH) und 1,42 ppm (d; J=6 Hz; 6H;-CH(CH3)2). MS (70eV):m/e=311 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 4: 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)4-nitropyrazol

Nach Verfahren I erhält man, unter Verwendung von 1-Brom-2-hydroxyethan, 14,77 g (67 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol in Form blaßgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 105 °C.

MS $(70eV):m/e=317 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 5: 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol

Nach Verfahren I erhält man, unter Verwendung von Benzylchlorid, 17,94 g (71 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitrobenzol in Form blaßgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 128 °C.

 1_{H-NMR} (60 MHz, DMSO-d6): = 7,26-7,41 (m; 5H; Ph-H) und 5,51 ppm (s; 2H; -CH₂-). MS (70eV):m/e=363 (M⁺).

B) Herstellung von 5-Amino-3-brom-4-nitropyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (III)

Herstellungsbeispiel 6: 3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-nitropyrazol

2 g (7,02 mmol) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol werden in 50 ml einer 40 prozentigen Lösung von Methylamin in Ethanol 4 Stunden lang auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen fügt man dem Reaktionsgemisch 100 ml Wasser zu, filtriert das abgeschiedene Produkt ab und wäscht mit wenig Wasser (20 ml). Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 1,45 g (88 Prozent der Theorie) 3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-nitropyrazol in Form gelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 185 °C.

 $MS (70eV):m/e=236 (M^+).$

Herstellungsbeispiel 7: 3-Brom-5-(2'-hydroxyethylamino)1-methyl-4-nitropyrazol

3 g (10,5 mmol) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 30 ml Ethanolamin in 30 ml Ethanol 15 Stunden lang auf Siedetemperatur erhitzt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf 200 ml Wasser, filtriert das abgeschiedene Produkt ab, wäscht mit Wasser (20 ml) und trocknet im Vakuum. Aus dem Filtrat kristallisiert in der Kälte (5 °C) weiteres Produkt aus.

Man erhält 2,25 g (81 Prozent der Theorie) 3-Brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methyl-4-nitropyrazol in Form gelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 150 °C.

MS $(70eV):m/e=266 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 8: 3-Brom-5-tert-butylamino-1-methyl-4-nitropyrazol

1,5 g (5,26 mmol) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 20 ml tert-Butylamin in 30 ml Ethanol 20 Stunden lang auf Siedetemperatur erhitzt.Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf 150 ml Wasser, filtriert das abgeschiedene Produkt ab und wäscht mit 100 ml Wasser. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 1,14 g (78 Prozent der Theorie)
3-Brom-5-tert-butylamino-1-methyl-4-nitropyrazol in Form blaßgelber Blättchen mit einem Schmelzpunkt von 75 bis 77 °C.

MS (70eV): $m/e = 277 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 9: 5-Benzylamino-3-brom-1-methyl-4-nitropyrazol

2 g (7,02 mmol) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 11 g (0,1 mol) Benzylamin in 50 ml Ethanol 10 Stunden lang auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf 100 ml Wasser, filtriert das abgeschiedene Produkt ab und wäscht mit Wasser (20 ml). Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 1,76 g (81 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-methyl-4-nitropyrazol in Form gelber Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 133 °C.

MS (70eV): $m/e = 312 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 10: 5-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitropyrazol

6,3 g (21 mmol) 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol werden in 10 ml Benzylamin 1 Stunde lang auf 80 °C erhitzt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf 50 ml Wasser und trennt das abgeschiedene Öl ab, aus dem, nach Zugabe von 20 bis 30 ml Essigsäureethylester, das Produkt auskristallisiert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 5,2 g (76 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitropyrazol in Form hellgelber Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 92 °C.

MS (70 eV): m/e = 324 (M^+) .

Herstellungsbeispiel 11: 5-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-nitropyrazol

3,13 g (10 mmol) 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol werden in 10 ml Benzylamin 1 Stunde lang auf 80 °C erhitzt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf 50 ml Wasser und filtriert das abgeschiedene Produkt ab. Nach einmaligem Umkristallisieren aus einem Toluol/Petrolether-Gemisch (1:1) erhält man 2,3 g (68 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-nitropyrazol in Form hellgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 120 und 122 °C.

MS (70 eV): $m/e = 338 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 12: 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol

1,5 g (4,8 mmol) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 0,58 g (9,6 mmol) Ethanolamin in 30 ml Ethanol 15 Stunden lang auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen fügt man dem Reaktionsgemisch 50 ml Wasser zu und extrahiert drei mal mit je 70 ml Essigsäureethylester. Man gibt zu den vereinigten Extraktionslösungen 200 ml n-Hexan und destilliert das Lösungsmittelgemisch im Vakuum auf ein Drittel der ursprünglichen Menge ab. Danach fügt man erneut n-Hexan bis zur Trübung der Lösung zu. Anschließend filtriert man das auskristallisierte Produkt ab und wäscht mit n-Hexan (10 bis 20 ml). Man erhält 1,04 g (74 Prozent der Theorie) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol in Form hellgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 132 bis 134 °C.

MS (70 eV): $m/e = 296 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 13: 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5methylamino-4-nitropyrazol

3,15 g (10 mmol) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitro-pyrazol werden in 70 ml einer 30prozentigen Lösung von Methylamin in Wasser 1 Stunde lang auf 60 °C erwärmt.

Nach dem Abkühlen fällt das Produkt in Form hellgelber Kristalle, mit einem Schmelzpunkt von 158 bis 160 °C, aus. Man erhält 2,4 g (91 Prozent der Theorie)

3-Brom-1-(2'hydroxyethyl)-5-methylamino-4-nitropyrazol.

MS (70 eV): $m/e = 266 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 14: 5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hy-droxyethyl)-4-nitropyrazol

6,3 g (20 mmol) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitro-pyrazol werden in 20 ml Benzylamin 2 Stunden lang auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf 50 ml Wasser, filtriert das abgeschiedene Produkt ab und kristallisiert einmal aus Toluol/Ligroin (1:1) um. Man erhält 4 g (59 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol in Form gelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 133 bis 135 °C.

Herstellungsbeispiel 15: 1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitropyrazol

3,61 g (10 mmol) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol werden in 100 ml einer 35prozentigen Lösung von Metylamin in Wasser 4 Stunden lang auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man den abgeschiedenen Niederschlag ab und kristallisiert einmal aus Ethanol um. Man erhält 2,7 g (87 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitropyrazol in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 116 °C.

1H-NMR (300 MHz,DMSO-d6): = 7,71 (s; 1H; -NH; tauscht mit D2O aus), 7,15-7,40 (m; 5H, Ph-H), 5,45 (s; 2H; -CH2-) und 3,02 ppm (s; 3H; -CH3).

MS (70 eV): $m/e = 312 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 16: 1-Benzyl-3-brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol

3,61 (10 mmol) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol werden in 120 ml einer 30prozentigen wäßrigen Ethylaminlösung 1 Stunde lang auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich das Produkt in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 122 °C ab. Man erhält 2,88 g 89 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3-brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol.

1H-NMR (300 MHz,DMSO-d6): = 7,15-7,41 (m; 6H; -NH und Ph-H; 1H tauscht mit D2O aus), 5,37 (s; 1H; -CH2-), 3,32-3,39 (m; 2H; -CH2-CH3) und 1,07-1,12 ppm (t; 3H; -CH2-CH3).

MS (70 eV): $m/e = 326 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 17: 1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol

3,61 g (10 mmol) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol werden in 15 ml Ethanolamin 2 Stunden lang auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf 30 ml Wasser und filtriert den abgeschiedenen Niederschlag ab. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Toluol erhält man 2,5 g (74 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol in Form blaßgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 110 bis 112 °C.

MS (70 eV): $m/e = 342 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 18: 1-Benzyl-5-benzylamino-3-brom-4-nitropyrazol

3,61 g (10 mmol) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 3,6 g Benzylamin 2 Stunden lang auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf 20 ml Wasser gegossen und der abgeschiedene Niederschlag abfiltriert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus einem Ligroin/Toluol-Gemisch (1:1) erhält man 2,6 g (68 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-5-benzyl-amino-3-brom-4-nitropyrazol in Form blaßgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 103 °C.

 $1_{H-NMR} \ (300 \ MHz,DMSO-d6): = 8,04 \ (t; \ J=6,1Hz; \ 1H;-NH; \\ tauscht \ mit \ D_{2}O \ aus), \ 7,08-7,47 \ (m; \ 10H; \ Ph-H), \ 5,24 \\ (s; \ 2H; \ -\underline{CH_{2}}-Ph) \ und \ 4,55 \\ ppm \ (d; \ J=6,1Hz; \ 2H; \ -NH-\underline{CH_{2}}-Ph; \ nach \ D_{2}O-Austausch \\ s).$

MS (70 eV): $m/e = 388 (M^+)$.

- C) Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I)
- a) Allgemeine Vorschrift, Verfahren (1):

Eine in den folgenden Herstellungsbeispielen angegebene Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) wird in 130 ml Ethanol gelöst und in einen Autoklaven (250 ml) überführt. Nach der Zugabe von 2 Spatelspitzen (ca. 100 mg) eines Palladium/Aktivkohle-Katalysators, mit einem Polladiumanteil von 10 Gewichtsprozent, wird über den in den nachfolgenden Herstellungsbeispielen angegebenen Zeitraum, bei 50 bar Wasserstoffatmosphäre, bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mittels einer Wasserstrahlpumpe in einen Glaskolben überführt und der Katalysator sofort über einen Glasfiltertiegel abfiltriert. Danach fügt man dem Filtrat eine zur Ausgangsverbingung äquimolare Menge Schwefelsäure (97prozentig) oder die zweifachmolare Menge Salzsäure (36prozentig) zu.

b) Allgemeine Vorschrift, Verfahren (2):

Eine in den folgenden Herstellungsbeispielen angegebene Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) wird in einem Hydrierkolben mit einer äquimolaren Menge 97prozentiger Schwefelsäure, 2 Spatelspitzen Palladium/Aktivkohle-Katalysator (10 Gewichtsprozent Palladium) und der jeweils angegebenen Menge Wasser bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) über den in den nachfolgenden Herstellungsbeispielen angegebenen Zeitraum geschüttelt. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wird das Reak-

tionsgemisch über einen Glasfiltertiegel abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt aus Ethanol kristallisiert.

Herstellungsbeispiel 19: 4-Amino-1-methyl-5-methylaminopyrazol

0,5 g (2,13 mmol) 3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-nitro-pyrazol werden in einer Lösung von 220 mg (2,13 mmol) Schwefelsäure in 20 ml Wasser, nach Zugabe des Katalysators, 14 Stunden lang, wie in Verfahren (2) beschrieben, hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators engt man das Filtrat bis zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um. Man erhält 370 mg (78 Prozent der Theorie) 4-Amino-1-methyl-5-methylaminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 185 bis 188 °C.

MS (70 eV): $m/e = 126 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 20: 4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methylpyrazol

1 g (3,77 mmol) 3-Brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 380 mg (3,77 mmol) Schwefelsäure in 50 ml Wasser 2 Stunden lang nach Verfahren (2) hydriert. Man erhält 720 mg (75 Prozent der Theorie) 4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methylpyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 94 bis 97 °C.

1H-NMR (60 MHz, DMSO-d6): = 8,00 (s; breit; 6H; -NH2;
-NH,-OH, H2SO4, tauscht mit
D2O aus), 7,45 (s; 1H;
Ring-H), 3,60 (s; 3H;
-CH3) und 3,50-3,10 (m; 4H;
-CH2-CH2-).

MS (70 eV): $m/e = 156 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 21: 4,5-Diamino-1-methylpyrazol

- a) 0,5 g (1,81 mmol) 3-Brom-5-tert-butylamino-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 1,84
 mg (1,81 mmol) Schwefelsäure in 20 ml Wasser, nach
 Zugabe des Katalysators, 48 Stunden lang nach Verfahren (2) hydriert. Man erhält, nach Abdestillieren
 des Lösungsmittels auf die Hälfte der ursprünglichen
 Menge und Zugabe einer äquivalenten Menge Ethanol,
 360 mg (87 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-methylpyrazol-hydrosulfat-hydrat in Form von weißen
 Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 200 bis
 201 °C.
- b) 0,5 g (1,61 mmol) 5-Benzylamino-3-brom-1-methyl4-ni-tropyrazol werden in einer Lösung von 165 mg (161 mmol) Schwefelsäure in 20 ml Wasser, nach Zugabe des Katalysators, 48 Stunden lang, wie im Verfahren (2) beschrieben, hydriert. Anschließend filtriert man den Katalysator ab und engt das Filtrat auf ca. 2 ml ein. Nach Zugabe von wenig Ethanol (ca. 2 ml) scheidet sich das Produkt in Form weißer Kristalle ab. Man erhält 330 mg (90 Prozent der Theorie) 4,5-Dia-

mino-1-methylpyrazol-hydrosulfat-hydrat in Form von weißen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 200 bis 201 °C.

Herstellungsbeispiel 22: 4,5-Diamino-1-ethylpyrazol

1,62 g (5,6 mmol) 3-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitro-pyrazol werden über einen Zeitraum von 2 Stunden nach Vorschrift (1) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators fällt man durch Zugabe von 1 ml (11,6 mmol) konzentrierter Salzsäure (36prozentig) das Produkt als Dihydrochlorid aus. Man erhält 0,8 g (72 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-ethylpyrazol-dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 184 bis 186 °C.

Herstellungsbeispiel 23: 4,5-Diamino-1-isopropylpyrazol

0,5 g (1,6 mmol) 1-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-ni-tropyrazol werden 2 Stunden lang nach Vorschrift (1) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Produkt mit 0,3 ml (3,5 mmol) konzentrierter Salzsäure als Dihydrochlorid ausgefällt. Man erhält 0,25 g (73 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-isopropylpyrazoldihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 164 °C.

Herstellungsbeispiel 24: 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol

0,8 g (2,7 mmol) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol werden nach Vorschrift (1) 4 Stunden lang hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators fügt man 0,27 g (2,7 mmol) Schwefelsäure (97prozentig) zu. Nach Abkühlen auf - 30 °C erhält man 630 mg (82 Prozent der Theorie) 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 140 bis 142 °C.

1H-NMR (60 MHz, DMSO-d6): = 10,18 (s; breit; 7H;-NH;
-NH2; -OH; H2SO4; mit D2O
austauschbar), 7,37 (s; 1H;
Ring-H), 4,00 (m; 2H;
-CH2-), 3,53
(m; breit; 4H; -CH2-) und
3,13 ppm (m; 2H; -CH2-).
MS (70 eV): m/e = 186 (M+).

Herstellungsbeispiel 25: 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5methylaminopyrazol

2,65 g (10 mmol) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylami-no-4-nitropyrazol werden 4 Stunden lang nach Vorschrift (1) hydriert. Nach Zugabe von 1 g (10 mmol) Schwefelsäure und 10 ml Isopropanol scheidet sich das Produkt ab. Man erhält 1 g (40 Prozent der Theorie) 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylaminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 138 bis 140 °C.

MS (70 eV): $m/e = 156 \text{ (M}^+)$.

Herstellungsbeispiel 26: 4,5-Diamino-1-(2'-hydroxyethyl) pyrazol

1,7 g (5 mmol) 5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol werden 4 Stunden lang nach Vorschrift (1) hydriert. Nach Zugabe von 0,5 g (5 mmol) Schwefelsäure erhält man 0,8 g (62 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-(2'-hydroxyethyl)pyrazol-hydrosulfat-hydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 158 bis 160 °C.

Herstellungsbeispiel 27: 4-Amino-(3)5-methylaminopyrazol

1 g (2,9 mmol) 1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitro-pyrazol werden in einer Lösung von 0,29 g (2,9 mmol) Schwefelsäure in 50 ml Wasser gemäß Vorschrift (2) über einen Zeitraum von 8 Stunden hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Zugabe von 50 ml Ethanol wird das Filtrat auf 30 ml eingeengt und auf - 30 °C abgekühlt. Man erhält 244 mg (40 % der Theorie) 4-Amino-(3)5-methylaminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 182 °C.

Herstellungsbeispiel 28: 4-Amino-(3)5-ethylaminopyrazol

0,5 g (1,31 mmol) 1-Benzyl-3-Brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 130 mg (1,31 mmol) Schwefelsäure in 50 ml Wasser gemäß Vorschrift (2) über einen Zeitraum von 8 Stunden hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat auf 10 ml eingeengt. Anschließend gibt man 10 ml Ethanol hinzu, woraufhin das Produkt in Form farbloser Kristalle, mit einem Schmelzpunkt von 188 °C, auskristallisiert. Man erhält 0,1 g (34 Prozent der Theorie) 4-Amino-(3)5-ethylaminopyrazol-hydrosulfat.

1H-NMR (300 MHz,DMSO-d6): = 8,53 (s; breit; 6H; -NH;
-NH2; H2SO4; tauscht mit
D2O aus), 7,78 (s; 1H;
Ring-H); 3,21 (q; J = 7,1
Hz; 2H; -CH2-CH3) und 1,18
ppm (t; J = 7,1 Hz; 3H;
-CH2-CH3).

MS (70 eV): $m/e = 126 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 29: 4-Amino-(3)5-(2'-hydroxyethyl) aminopyrazol

1 g (2,9 mmol) 1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 0,29 g (2,9 mmol) Schwefelsäure und 50 ml Wasser über einen Zeitraum von 3 Stunden gemäß Vorschrift (2) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das dabei auskristallisierte Produkt wird mit wenig (20 ml) Ethanol gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 240 mg (35 Prozent der Theorie) 4-Amino-(3)5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazolhydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 185 °C.

1H-NMR (60 MHz, DMSO-d6): = 8,35 (s; breit; 6H; -NH; -NH2; -OH; H2SO4, mit D2O aus tauschbar), 7,58 (s; 1H; Ring-H); 3,55 (m, 2H; -CH2-OH) und 3,15 ppm (m; 2H; -NH-CH2-).

MS (70 eV): $m/e = 142 (M^+)$.

Herstellungsbeispiel 30: 4,(3)5-Diaminopyrazol

1 g (2,4 mmol) 1-Benzyl-5-benzylamino-3-brom-4-nitro-pyrazol werden in einer Lösung von 0,25 g (2,4 mmol) Schwefelsäure und 50 ml Wasser über einen Zeitraum von 4 Stunden gemäß Vorschrift (2) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators fügt man dem Filtrat 50 ml Ethanol zu und kühlt auf - 30 °C ab. Man erhält 184 mg (39 Prozent der Theorie) 4,(3)5-Diaminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 240 °C (Zersetzung).

Verwendungsbeispiel:

6,35 g 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylaminopyrazol

2,73 g 3-Aminophenol

10,00 g Laurylalkohol-diglycolethersufat-Natriumsalz
(28prozentige wäßrige Lösung)

10,00 g Ammoniak (22prozentige wäßrige Lösung)

50 g des vorstehenden Haarfärbemittels werden unmittelbar vor Gebrauch mit 50 g Wasserstoffperoxidlösung (6-prozentig) gemischt. Das Gemisch wird anschließend auf blonde Naturhaare aufgetragen und 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 40 °C einwirken gelassen. Das Haar wird anschließend mit Wasser gespült und getrocknet. Das Haar ist in einem modischen Purpurton gefärbt.

Patentansprüch

 Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten den allgemeinen Formel (I)

$$N = NH_{2}$$

$$NHR_{2}$$

$$R_{1}$$

$$NHR_{2}$$

in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest oder einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man

(A) 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol mit einem C₁- bis C₆-Alkyl-, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzyl-halogenid oder einem C₁- bis C₆-Alkyl-, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylsulfat zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$$\begin{array}{c|c}
Br & NO_2 \\
\hline
N & Br \\
R_3
\end{array}$$

in der R3 einen C1- bis C6-Alkylrest, einen C2bis C4-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeutet, umsetzt,

(B) die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit C_1 - bis C_6 -Alkyl-, C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkyl-oder Benzylamin zu Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

in der R3 und R4 unabhängig voneinander einen C1- bis C6-Alkylrest, einen C2- bis C4-Hydroxy-alkylrest oder einen Benzylrest bedeuten, in 5-Position substituiert und sodann

(C) die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch katalytische Hydrierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) reduziert. 2) Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$$\begin{array}{c|c}
Br & NO_2 \\
N & Br \\
R_3 &
\end{array}$$

in der R3 einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest, einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeutet.

- 3) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol.
- 4) 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol.
- 5) 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol.
- 6) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol.
- 7) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol.
- 8) Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

in der R_3 und R_4 unabhängig voneinander einen C_1 -bis C_6 -Alkylrest, C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeuten.

- 9) 3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-nitropyrazol.
- 10) 3-Brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methyl-4-nitro-pyrazol.
- 11) 3-Brom-5-tertiärbutylamino-1-methyl-4-nitropyrazol.
- 12) 5-Benzylamino-3-brom-1-methyl-4-nitropyrazol.
- 13) 5-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitropyrazol.
- 14) 5-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-nitropyrazol.
- 15) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol.
- 16) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylamino-4-nitro-pyrazol.
- 17) 5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitro-pyrazol
- 18) 1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitropyrazol.
- 19) 1-Benzyl-3-brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol.
- 20) 1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol.
- 21) 1-Benzyl-5-benzylamino-3-brom-4-nitropyrazol.

22) Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

$$N = NH_{2}$$

$$N = NHR_{b}$$

$$R_{a}$$

$$N = NHR_{b}$$

in der R_a und R_b Wasserstoff, einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest oder einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest bedeuten, mit der Maßgabe, daß, wenn R_b Wasserstoff ist, R_a nicht Wasserstoff, Methyl oder 2-Hydroxyethyl ist.

- 23) 4-Amino-1-methyl-5-methylaminopyrazol.
- 24) 4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methylpyrazol.
- 25) 4,5-Diamino-1-ethylpyrazol.
- 26) 4,5-Diamino-1-isopropylpyrazol.
- 27) 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol.
- 28) 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylaminopyrazol.
- 29) 4-Amino-(3)5-methylaminopyrazol.

- 30) 4-Amino-(3)5-ethylaminopyrazol.
- 31) 4-Amino-(3)5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol.
- 32) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) als Farbstoffvorstufe in Oxidationshaarfärbemitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT, 2 93/02644

			777 31 30702011
A. CLASSI IPC 5	FICATION OF SUBJECT MATTER C07D231/16 C07D231/38 A61K7/13		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classifi	cation and IPC	
	SEARCHED		
Minimum d IPC 5	ocumentation searched (classification system followed by classification CO7D A61K	on symbols)	
Documental	tion searched other than minimum documentation to the extent that s	uch documents are included	in the fields searched
Electronic d	lata base consulted during the international search (name of data bas	e and, where practical, searc	ch terms used)
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	devant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,O 295 118 (MAY & BAKER LIMIT December 1988 see page 15; claim 1	TED) 14	8
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY. vol. 51, no. 24, 28 November 108 EASTON US pages 4656 - 4660 J. P. H. JUFFERMANS ET AL 'Select thermolysis of bromo-1-nitro-1H-; Formation of 3-nitro-1H- vs. 4-nitro-1H-pyrazoles' cited in the application see table I	tive	2
X Fu	rther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family men	obers are listed in annex.
	ategories of cited documents:		and after the interpretable of Edinary date
'A' documents of the constant	ment defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance or document but published on or after the international g date ment which may throw doubts on priority claim(s) or his cited to establish the publication date of another ion or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or r means ment published prior to the international filing date but	or priority date and n cited to understand th invention "X" document of particular cannot be considered involve an inventive it. "Y" document of particular cannot be considered document is combined in the art.	ned after the international filing date of in conflict with the application but the principle or theory underlying the ar relevance; the claimed invention novel or cannot be considered to the when the document is taken alone ar relevance; the claimed invention to involve an inventive step when the d with one or more other such docu- tion being obvious to a person skilled
	than the priority date claimed ne actual completion of the international search	& document member of Date of mailing of the	international search report
	26 November 1993	1	7. 12. 93
Name and	d mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Voyiazog	lou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Relevant to claim No.
tegory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		teretant w ciaim 170.
1	EP,A,O 375 977 (WELLA AKTIENGESELLSCHAFT) 4 July 1990 cited in the application see page 7; claims 1,13		1,8,22, 32
\	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 24, 10 December 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 218276t, S. SUZUKI ET AL 'Anticancer agents containing 1H-pyrazolo(3,4-b)pyrazines' see abstract & JP,A,02 172 988 (LION CORP.)	•	22
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17 February 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 50818j, V. P. PEREVALOV ET AL 'Syntheses based on dimethylpyrazoles. 8. Interaction of 3,4-and 4,5-diaminopyrazoles with 4-nitronaphthalic anhydride' page 517; cited in the application see abstract & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. no. 8, 1985 pages 1090 - 1094		22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

mation on patent family members

International Application No
PCT, _/ 93/02644

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0295118	14-12-88	AU-B- AU-A- JP-A- OA-A- US-A-	619469 1755388 63316770 8741 5232940	30-01-92 15-12-88 26-12-88 31-03-89 03-08-93
EP-A-0375977	04-07-90	DE-A- WO-A- US-A-	3843892 9007504 5061289	28-06-90 12-07-90 29-10-91
JP-A-02172988	04-07-90	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT, 🧳 93/02644 KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A. KLASS IPK 5 A61K7/13 C07D231/38 CO7D231/16 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 5 C07D A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Betr. Anspruch Nr. Bezeichnung der Veröffentlichung, zoweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile 8 EP,A,O 295 118 (MAY & BAKER LIMITED) 14. A Dezember 1988 siehe Seite 15; Anspruch 1 2 JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY. A Bd. 51, Nr. 24, 28. November 1086, EASTON US Seiten 4656 - 4660 J. P. H. JUFFERMANS ET AL 'Selective thermolysis of bromo-1-nitro-1H-pyrazoles. Formation of 3-nitro-1H- vs. 4-nitro-1H-pyrazoles' in der Anmeldung erwähnt siehe Tabelle I Siche Anhang Patentfamilie Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindukam allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfunderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiselhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden voll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategone in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist ausgeführt) Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach
dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts Darum des Abschlusses der internationalen Recherche *⁻* 7. 12. 93 26. November 1993 Bevollmächtigter Bediensteter Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Td. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Voyiazoglou, D

Fax: (+31-70) 340-3016

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT, 2 93/02644

		PCT,_2 9	3/02644
C (Fortsetzt	mg) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kom	menden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,O 375 977 (WELLA AKTIENGESELLSCHAFT) 4. Juli 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 7; Ansprüche 1,13		1,8,22,
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 24, 10. Dezember 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 218276t, S. SUZUKI ET AL 'Anticancer agents containing 1H-pyrazolo(3,4-b)pyrazines' siehe Zusammenfassung & JP,A,02 172 988 (LION CORP.)		22
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17. Februar 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 50818j, V. P. PEREVALOV ET AL 'Syntheses based on dimethylpyrazoles. 8. Interaction of 3,4-and 4,5-diaminopyrazoles with 4-nitronaphthalic anhydride' Seite 517; in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. Nr. 8, 1985 Seiten 1090 - 1094		22
•			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung ie zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen PCT, 2 93/02644

Im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0295118	14-12-88	AU-B- AU-A- JP-A- OA-A- US-A-	619469 1755388 63316770 8741 5232940	30-01-92 15-12-88 26-12-88 31-03-89 03-08-93
EP-A-0375977	04-07-90	DE-A- WO-A- US-A-	3843892 9007504 5061289	28-06-90 12-07-90 29-10-91
JP-A-02172988	04-07-90	KEINE		